

MATERIAL FOR MEDICINE

Patent Number: JP2149514
Publication date: 1990-06-08
Inventor(s): AKEMI HITOSHI; others: 03
Applicant(s):: NITTO DENKO CORP
Requested Patent: ☐ JP2149514
Application Number: JP19890007070 19890113
Priority Number(s):
IPC Classification: A61K9/70
EC Classification:
Equivalents:

Abstract

PURPOSE: To obtain a medical material which can effect percutaneous absorption of medicines continuously by inserting a medicine-holding layer between the backing layer and the medicine release-controlling layer, sealing them, and setting a medicine-containing pressure-sensitive polymer layer on the other side of the release-controlling layer.

CONSTITUTION: A medicine-holding layer 4 which is composed of a solution, dispersion or gel containing medicines and medicine absorption auxiliary is inserted between an impermeable backing material 2 and a medicine release-controlling layer 5 such as a porous membrane of ethylene-vinyl acetate copolymer, and a pressure-sensitive polymer layer 3 (such as an acrylic composition or rubber sticky composition) containing the same medicine as in the holding layer 4 is laminated on the other surface of the release-controlling layer 5. The migration of the medicine from the holding layer to the skin side and the opposite side is inhibited and the migration from the holding layer to the polymer layer is controlled by the controlling layer and the migration and release of the medicine from the polymer layer to the living body is well balanced.

Data supplied from the esp@cenet database - I2

⑬ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑩ 公開特許公報(A) 平2-149514

⑤ Int. Cl.⁵

A 61 K 9/70

識別記号

3 4 3

庁内整理番号

7624-4C

③ 公開 平成2年(1990)6月8日

審査請求 未請求 請求項の数 2 (全13頁)

⑭ 発明の名称 医薬部材

② 特 願 平1-7070

② 出 願 平1(1989)1月13日

優先権主張 ② 昭63(1988)4月6日 ⑤ 日本(JP) ⑥ 特願 昭63-86199

⑦ 発 明 者	明 見 仁	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑦ 発 明 者	大 塚 三 郎	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑦ 発 明 者	徳 田 祥 一	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑦ 発 明 者	伊 藤 祐 輔	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	日東電工株式会社内
⑦ 出 願 人	日東電工株式会社	大阪府茨木市下穂積1丁目1番2号	
⑦ 代 理 人	弁理士 澤 喜代治		

明 細 書

1. 発 明 の 名 称

医薬部材

2. 特 許 請 求 の 範 囲

- (1) 不透過性の裏打支持体と薬物放出制御層との間に薬物および薬物吸収助剤を含有する溶液、分散液またはゲルからなる薬物保持層を介装、封入し、上記薬物放出制御層の他面には上記薬物保持層と同一の薬物を含有する常温で粘着性の感圧接着性高分子層を設けたことを特徴とする医薬部材。
- (2) 薬物保持層中の薬物濃度が飽和溶解度である請求項1記載の医薬部材。

3. 発 明 の 詳 細 な 説 明

(a) 産業上の利用分野

本発明は皮膚より薬物を連続的に吸収させるための医薬部材に関する。

(b) 従来の技術

近年、この種、医薬部材において、薬理作用を確実を得るため、以下のものが提案されている。

- ① 感圧接着性高分子物質中に有効成分である

薬物を過飽和に配合したもの。

② 経皮吸収量の増大をはかるために吸収助剤を感圧接着性高分子物質中に薬物と共に配合したもの。

③ 吸収助剤と薬物を含有するレジボア層から、放出制御膜を通して必要量を有効に経皮吸収させるもの(U.S.P. 4,379,454)。

④ 吸収助剤保持層と薬物含有接着層を基質層で分離し、該吸収助剤保持層から基質層を通して吸収助剤を薬物含有接着層に拡散させて薬物を有効に経皮吸収させるもの(特公昭62-54283号公報)。

(c) 発明が解決しようとする問題点

しかしながら上述①の場合には、接着性高分子物質層の表面に析出した薬物の結晶のために、感圧接着性が著しく低下して、皮膚との密着性が著しく低下し、このため薬物の経皮吸収が至極低下するケースが多いのであり、上記②の場合には吸収助剤の安全性がややもすると問題となり、このためその配合量に限界があったり、或いは感圧接着

性高分子の凝集力を低下させるので吸収助剤の配合量に限界が生じ、これらの結果、充分な効果が得られないのであった。

また、上記④の場合には、経皮吸収が比較的容易な薬物において、制御膜による薬物放出量のコントロールが、非常に有効かつ周期的ではあるが、経皮吸収性の製剤化が望まれる薬物のほとんどは、経皮吸収が比較的困難であるため、必ずしも有効な投与方法とは成り得なかった。そこで上記④のように、皮膚に直接接触する感圧性高分子層に必要な総ての薬物を含有させ、吸収助剤層から助剤を拡散させることにより、数多くの薬物種を有効に経皮吸収させる試みが成された。しかしながら、この場合、感圧接着性高分子層から吸収助剤層への薬物の移動が起こり、感圧接着性高分子層中の薬物含量の低下、更に吸収助剤や薬物の種類によっては、感圧接着性高分子層を著しく可塑化するため、膜破壊を引き起こし、薬物放出性の低下だけではなく、使用感の悪さなどの製剤の性能低下を招く場合があった。

吸収助剤を相当量添加する必要があるが、このように構成することにより、薬物吸収助剤を薬物保持層中に貯蔵でき、このため感圧接着性高分子層中の薬物吸収助剤の濃度を然程高くする必要がなくなつて当該高分子層の膜破壊を極力防止でき、しかもこの医薬部材を人体に適用すると、薬物と薬物吸収助剤が共に上記高分子層中に移行し良好な経皮投与性がえられるとの知見も得た。

本発明は上述の知見に基づき完成されたものである。

以下、本発明を詳細に説明する。

本発明の医薬部材は不透透性の裏打支持体と薬物放出制御層との間に薬物および薬物吸収助剤を含有する溶液、分散液またはゲルからなる薬物保持層を介装、封入し、上記薬物放出制御層の他面には上記薬物保持層と同一の薬物を含有する常態で粘着性の感圧接着性高分子層を設けたことを特徴とするものである。

本発明に用いられる裏打支持体としては、薬物や薬物吸収助剤の逸損を防止するために、本質的

(d) 問題点を解決するための手段

そこで本発明者らは、上記問題点を解決すべく鋭意検討を重ねた結果、以下の知見を得た。

即ち、皮膚に直接貼着される感圧接着性高分子層に薬物を含有させるだけでなく、該高分子層の片面に積層された薬物放出制御層と不透透性の裏打支持体との間に薬物保持層を介装、封入し、且つ上記の高分子層中の薬物と薬物放出制御層中の薬物とを同一にすると、上記高分子層中の薬物が皮膚面側と反対側、つまり薬物(及び吸収助剤)保持層側へ移行するのを阻止しうる上、薬物保持層からの上記高分子層中への薬物(及び薬物吸収助剤)の移行を薬物制御層がコントロールしてこの薬物(及び薬物吸収助剤)の移行とこの高分子層からの生体内への薬物(及び薬物吸収助剤)の放出のバランスを保つことができる上に、吸収助剤の種類、組成を変化させることにより、長期間に亘るさらに良好な経皮投与が可能であるとの知見を得た。

又、経皮吸収性の乏しい薬物については薬物吸

に不透透性のものであれば特に限定されるものではないが、例えば、ポリエステル、ナイロン、サラン、ポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、ポリ塩化ビニル、エチレン-アクリル酸エチル共重合体、サーリン等の単独フィルム又はポリエステル、ナイロン、サランなどに熱可塑性で不活性なポリエチレン、ポリプロピレン、エチレン-酢酸ビニル共重合体、サーリンなどをラミネートしたフィルム等が挙げられるのであり、更に、美観及び透光性を向上させるため、ポリエステル、ナイロン、サランにアルミ蒸着や印刷を施して成るフィルム等が挙げられるが、好ましくは、 $6 \sim 25 \mu\text{m}$ のポリエステルフィルムに、アルミ蒸着さらに印刷を施し、その蒸着・印刷面とは逆の面に $5 \sim 100 \mu\text{m}$ 、より好ましくは $20 \sim 80 \mu\text{m}$ の厚みでポリエチレン或いはサーリンをラミネートした全厚みが $30 \sim 140 \mu\text{m}$ のフィルムである。

そして、本発明に用いられる薬物放出制御層は薬物保持層から感圧接着性高分子層中への薬物(及

び薬物吸収助剤)の移行をコントロールしてこの薬物等の移行とこの高分子層からの生体内への薬物等の放出のバランスを保つたり、薬物保持層からの薬物等の放出性を変化させる機能を有するものである。

この薬物放出制御層としては、例えばアセチルセルロース、ポリウレタン、ポリアクリルニトリル、ポリ塩化ビニル、ポリエチレン、エチレンービニルアルコール共重合体、エチレンー酢酸ビニル共重合体、エチレンーノタクリル酸共重合体、エチレンーアクリル酸エチル共重合体、ポリプロピレン、シリコンゴム、親水性アクリルポリマー、ポリビニルアルコール、ゼラチン、ポリビニルアセテート、スルホン化ポリスチレン、或いはポリエチレン、ポリプロピレンなどからなる多孔膜等にて構成されるが、好ましくはエチレンー酢酸ビニル共重合体およびポリエチレン製多孔膜である。更に、このエチレンー酢酸ビニル共重合体において、酢酸ビニル含有量が8～55重量%のものであり、この範囲で酢酸ビニル含有量を変えること

持層にそれぞれ薬物を含有させ、且つこの両方の薬物を同一にしたことを特徴とし、これによって、所望の効果を発現するのである。

この薬物保持層としては、薬物および薬物吸収助剤を含有する溶液、分散液またはゲルからなるものが挙げられる。

又、上記薬物保持層において、薬物を含有するゲルを構成するためのゲル剤としては、用いられる薬物を安定に保持し、しかも薬物と薬物吸収助剤の適度な徐放性を有するものであれば特に限定されるものではなく、例えば酢酸セルロース、ノチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリル酸、ポリエチレングリコール等のゲル、ゼラチン、コラーゲン、アルギン酸重合体等からなるポリペプチドゲル、或いはシリコン系やゴム系のゲル、脂肪酸エステル類からなる油性ゲル等が挙げられる。

ところで、上記薬物保持層には、所望により、薬物吸収助剤を添加するが、特に、この際の吸収

で、薬物保持層からの薬物(及び薬物吸収助剤)の放出性を変化させることができるが、酢酸ビニル含有量が、8重量%未満では、薬物(及び薬物吸収助剤)の放出が少なすぎるし、一方、55重量%を超えると、機械的強度の低下が著しいので好ましくない。また、多孔膜においては、必ずしも均質な膜である必要はなく、部分的に多孔性を持つものでもかまわないが、その通気度がガーレ法測定値で9000秒/100cc以下が望ましい。

又、薬物放出制御層の種類や厚さを変えたり、機械的穿孔を行ってその特性を変化させることにより、薬物の放出性を変化させて、薬物含有感圧接着性高分子層からの薬物の放出性を変化させることが可能である。

そして、本発明の特徴は上記の裏打支持体と薬物放出制御層との間に薬物保持層を介装、封入し、上記薬物放出制御層の他面には上記薬物保持層と同一の薬物を含有する常温で粘着性の感圧接着性高分子層を設けた点にある。

つまり、薬物含有感圧接着性高分子層と薬物保

助剤を含む溶液乃至分散液の粘度は、薬物の移行性、保持性等の観点より、10～120ポイズが適当であり、より好ましくは20～80ポイズとするのが良い。更にこの溶液或いは分散液の充填量は2～80 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ が適当であり、効果や経済性から考えてより好ましくは4～60 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ である。

本発明で用いられる感圧接着性高分子層としては常温で粘着性を有する感圧接着性高分子で形成された層であれば特に限定されるものではない。

また、この感圧接着性高分子層には後述する薬物保持層と同一の薬物が含有されるが、該薬物の配合割合は、感圧接着性高分子や薬物の種類、又は皮膚に供給しようとする薬物量などによっても異なるが、両者の混合物中に0.1～40重量%含有するのが好ましく、該薬物の含有量が、0.1重量%未満では治療効果が乏しくなり、一方、40重量%を超えると治療効果に限界が生じると共に経済的に不利である。

この場合、薬物吸収助剤をも含有させることが

可能であり、この際の配合割合は薬含有接着性高分子層全体の0.5~20重量%とするのが好ましく、薬物吸収助剤の含有量が、0.5重量%未満ではその効果が乏しく添加する意味がなく、一方、20重量%を超えると感圧接着性高分子層を可塑化するため、薬集破壊を引き起こし、薬物放出性の低下だけではなく、使用感の悪さなどの製剤の性能低下を招く場合があるから好ましくない。

この感圧接着性高分子の例としては、(メタ)アクリル酸n-ブチル、(メタ)アクリル酸ヘキシル、(メタ)アクリル酸2-エチルブチル、(メタ)アクリル酸イソオクチル、(メタ)アクリル酸2-エチルヘキシル、(メタ)アクリル酸デシル、(メタ)アクリル酸ドデシル、(メタ)アクリル酸トリデシルの如き(メタ)アクリル酸エステルと、該エステル類と共重合可能な(メタ)アクリル酸、イタコン酸、マレイン酸、無水マレイン酸、(メタ)アクリル酸ヒドロキシエチル、(メタ)アクリル酸ヒドロキシプロピル、(メタ)アクリルアミド、ジメチルアク

ゴムの場合)或いはポリイソシアネート化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金属キレート化合物、多官能性化合物などの架橋成分を配合し、これを加熱反応させて、化学的架橋させるなどの方法が挙げられる。上記ゴム系高分子には硫黄、硫黄含有化合物に代表される加硫剤をゴム成分100重量部に対して0.01~2.0重量部、アクリル系高分子には、ポリイソシアネート系化合物、有機過酸化物、有機金属塩、金属キレート化合物、多官能性化合物などの架橋成分が感圧接着性高分子100重量部に対して0.01~2.0重量部配合される。

又、上記薬物吸収助剤としては、水、或いはエタノール等の低級アルコール、エチレングリコール、ジエチレングリコール、トリエチレングリコール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコールの如きグリコール類(主に薬物溶解剤)、オリーブ油、ヒマレ油、スクワレン、ラノリンの如き油脂類(主に薬物拡散性向上)、尿素、アラントインの如き尿素誘導

リルアミド、メタクリル酸メチルアミノエチル、(メタ)アクリル酸ノトキシエチルの如き官能性モノマー及び/又はアクリロニトリル、酢酸ビニル、プロピオン酸ビニル、ビニルピロリドン等の如きビニルモノマーとの共重合物であるアクリル系組成物が例示される。

他の例示として、ゴム、例えばシリコンゴム、ポリイソブレンゴム、ポリイソブチレンゴム、スチレン-ブタジエン(又はイソブレン)-スチレンブロック共重合体ゴム、アクリルゴム、天然ゴムなどを主成分とするゴム系粘性物、ビニル系ポリマー、例えばポリビニルエーテル、ポリビニルアルコール、ポリ酢酸ビニルなどを主成分とするビニル系粘性物などを挙げることができる。

ところで、上記感圧接着性高分子層が架橋構造となっているものを用いることにより、薬物吸収助剤や薬物が感圧接着性高分子層を若しく可塑化させるような場合でもその防止が可能であり、薬集破壊を阻止しうるのである。

この場合、この架橋としては、加硫剤(主剤が

体(主に角質層の保水性向上)、酢酸エチル、エタノール、ジメチルアシルスルホキシド、メチルオクチルスルホキシド、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、ジメチルラウリルアミド、ドデシルピロリドン、イソソルビトールの如き有機溶剤(主に角質浸透性向上)、サリチル酸(主に角質軟化性向上)、アミノ酸(主に角質浸透性向上)、ラウリル硫酸ナトリウム、ソルビタンモノカプリレート、ソルビタンモノオレート、グリセリルモノオレート、グリセリルモノステアレート、ポリエチレングリコール脂肪酸エステルの如き各種界面活性剤(主に皮膚の界面状態を変化)、サロコール(経皮吸収性良好な薬物を併用)などが挙げられる。その他ジイソプロピルアジベート、フタル酸エステル、ジエチルセバケートの如き可塑剤、流動パラフィンの如き炭化水素類、エトキシ化ステアarylアルコール、グリセリンエステル、ミステリン酸イソプロピル、ラウリル酸エチル、N-メチルピロリドンなどを挙げることができる。これらは単独或いは混合し

て用いる他に、取扱性、操作性の向上のために、例えば酢酸セルロース、ノチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、アクリル酸の如き成分と混合するのが望ましい。

尚、薬物の経皮吸収性は前述の放出制御層によるコントロールが可能であるが、これらの吸収助剤の種類、組み合わせ、混合組成などによっても大きく変化させることが可能であり、従って、放出制御層と吸収助剤組成の組み合わせにより最適な薬物吸収量のコントロールを行うのが好ましい。

本発明に用いられる薬物としては、生理的活性物質であって経皮吸収性があるものであれば、特に限定されるものではない。

このような薬物としては、例えば以下に示すものが挙げられる。

イ) コルチコステロイド類：例えばハイドロコチゾン、プレドニゾン、ベクロメタゾンプロピオネート、フルメタゾン、トリアムシノロン、ト

ど、

ホ) 抗高血圧剤：例えばクロニジン、塩酸クロニジン、ピンドロール、プロプラノロール、塩酸プロプラノロール、プフラノロール、インデノロール、ニフェジピン、ニバジピン、ニモジピン、ロフェジキシン、ニトレンジピン、ニブラジロール、ブクモロールなど、

ヘ) 降圧利尿剤：例えばハイドロサイアザイド、ベンドロフルナサイアザイド、シクロベンチアザイドなど、

ト) 抗生物質：例えばペニシリン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、硫酸フラジオマイシン、エリスロマイシン、クロラムフェニコールなど、

チ) 麻酔剤：例えばリドカイン、塩酸ジブカイン、ベンゾカイン、アミノ安息香酸エチルなど、

リ) 抗菌性物質：例えば塩酸ペンザルコニウム、ニトロフラゾン、ナイスタチン、アセトスルファミン、クロトリマゾールなど、

ヌ) 抗真菌物質：例えばペンタマイシン、アムホ

リアムシノロンアセトニド、フルオシノロン、フルオシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニドアセテート、プロピオン酸クロベタゾールなど、

ロ) 鎮痛消炎剤：例えばアセトアミノフェン、メフェナム酸、フルメナム酸、インドメタシン、ジクロフェナック、ジクロフェナックナトリウム、アルクロフェナック、オキシフェンブタゾン、フェニルブタゾン、イブプロフェン、フルルビプロフェン、サリチル酸、サリチル酸ノチル、 β -メントール、カンファー、スリンドック、トルメチンナトリウム、ナプロキセン、フェンブフェン、ケトプロフェンなど、

ハ) 睡眠鎮静剤：例えばフェノバルビタール、アモバルビタール、シクロバルビタール、トリアゾラム、ニトラゼパム、ロラゼパム、ハロペリドールなど、

ニ) 精神安定剤：例えばフルフェナジン、テオリタジン、ジアゼパム、フルジアゼパム、フルニトラゼパム、ハロペリドール、クロルプロマジンな

タリシンB、ピロールニトリン、クロトリマゾールなど、

ル) ビタミン剤：例えばビタミンA、エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、オクトチアシン、リボフラビン酪酸エステルなど、

タ) 抗てんかん剤：例えばニトラゼパム、ノプロバノール、クロナゼパムなど、

ワ) 冠血管拡張剤：例えばニトログリセリン、ニトログリコール、イソソルビドジナイトレート、エリスリトールテトラナイトレート、ペンタエリスリトールテトラナイトレート、プロパチルナイトレート、ニフェジピンなど、

カ) 抗ヒスタミン剤：例えば塩酸ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、ジフェニルイミダゾールなど、

ヨ) 鎮咳剤：例えばデキストロメトर्फアン、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、硫酸テルブタゾン、エフェドリン、塩酸エフェドリン、サルブタモール、硫酸サルブタモール、イソプロタレノロール、塩酸イソプロタレノロール、硫酸イソブ

ロアレノロールなど、

ク) 性ホルモン: 例えばプロゲステロン、エストラジオールなど、

レ) 抗鬱剤: 例えばドキシセピンなど、

ソ) 脳循環改善剤: 例えばエルゴットアルカロイド、イフェンプロジルなど、

ツ) 制吐剤、抗腫瘍剤: 例えばノトクロブラミド、クレボブライド、ドンベリドン、スコボラミン、臭化水素酸スコボラミン、5-フルオロウラシル、ノルカプトブリンなど、

ホ) 生体医薬: 例えばポリペプチド類(TRH, LHRHの誘導体)、プロスタグランジン類など、

ナ) その他: 例えばフェンタニール、ジゴキシン、デスモプレシン、ジヒドロエルゴタミンノタンサルホン酸、ジヒドロエルゴタミン酒石酸など、が挙げられ、これらの薬物は必要に応じて2種類以上併用することができる。

また、本発明の医薬部材において、薬物が疎水性のものが好ましいが、その理由は、一般に親水性の薬物は塩を形成しており、融点が高く、疎水

(c) 作用

本発明の医薬部材は、上記構成を有し、皮膚に直接貼着される感圧接着性高分子層に薬物を含有させるだけでなく、該高分子層の片面に積層された薬物放出制御層と不透過性の裏打支持体との間に薬物保持層を介装、封入し、且つ上記の高分子層中の薬物と薬物放出制御層中の薬物とを同一にすると、上記高分子層中の薬物が皮膚面側と反対側、つまり薬物(及び薬物吸収助剤)保持層側へ移行するのを阻止しうる上、薬物保持層からの上記高分子層中への薬物(及び薬物吸収助剤)の移行を薬物制御層がコントロールしてこの薬物(及び薬物吸収助剤)の移行とこの高分子層からの生体内への薬物(及び薬物吸収助剤)の放出のバランスを保つことができる上に、吸収助剤の種類、組成を変化させることにより長期間に亘るさらに良好な経皮投与が可能となる作用を有するのである。また、感圧接着性高分子層中の薬物や薬物吸収助剤(必要な場合)の濃度を低下させても薬物保持層から薬物や薬物吸収助剤(必要な場合)が補われるの

性の薬物に比べて経皮吸収性が劣るのに加えて、感圧接着性高分子層への溶解性が悪いために感圧接着性高分子層中で容易に薬物の結晶が析出して皮膚への接着性が低下し、経皮吸収性の低下が起こるからである。

本発明において疎水性の薬物とは上述の薬物のうち水100mlに対する溶解量が常温で0.4g以下のものである。

又、上記薬物としてイソソルビドジナイトレート或いはグリセリルトリナイトレートを用いることにより、従来のテープ型製剤よりも高血中濃度、高い持続性を得ることができるようになり、より効果的な治療が可能となるのである。

本発明の医薬部材において、薬物保持層中の薬物が飽和溶解度であるものを用いると、薬物を最大限保持しうるだけでなく、該薬物を有効に薬物含有感圧接着性高分子層に移行させることができるうえに、感圧接着性高分子層中から薬物保持層への薬物の移行を阻止できるので薬物の有効利用が可能となり、極めて経済的である。

であり、従って、薬物や薬物吸収助剤(必要な場合)の濃度を低下させることができるので感圧接着性高分子層の薬集破壊が防止されたり、医薬部材の安全性が高められる作用を有するのである。

又、経皮吸収性の乏しい薬物については感圧接着性高分子層に薬物吸収助剤を相当量添加する必要があるが、このように構成することにより、薬物吸収助剤を薬物保持層中に貯蔵でき、このため感圧接着性高分子層中の薬物吸収助剤の濃度を然程高くする必要がなくなると当該高分子層の薬集破壊を極力防止でき、しかもこの医薬部材を人体に適用すると、薬物と薬物吸収助剤が共に上記高分子層中に移行し良好な経皮投与性がえられる作用を有するのである。

更に、このように、皮膚に直接貼着される感圧接着性高分子層に薬物を含有させるだけでなく、薬物(及び薬物吸収助剤)保持層にも上記薬物と同一の薬物を含有、保持させ、これによって、感圧接着性高分子層中の薬物濃度を低下させても薬物の補給が充分となるからその層の表面での薬物の結晶化

が阻止されて皮膚との密着性が良好となる作用を有するのである。

(f) 実施例

以下、本発明を実施例に基づき詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

尚、以下において、部又は%は重量部又は重量%を意味する。

① 本発明の医薬製剤の構成例

次に、本発明を図面に基づき具体的に説明する。

第1図において、本発明の医薬部材(1)は、不透過性の裏打支持体(2)と常温で粘着性を有する感圧接着性高分子層(3)の間に薬物保持層(4)を介装、封入してなる。

そして、上記薬物保持層(4)は、薬物及び薬物吸収助剤を含有する溶液、薬物の分散液又は薬物を含有するゲルからなるものであり、又、上記感圧接着性高分子層(3)には上記薬物保持層(4)と同一の薬物を含有させてなる。

又、上記の薬物含有感圧接着性高分子層(3)と薬物保持層(4)との間に薬物放出制御層(5)を設

ル共重合体フィルム(厚み50 μ m)をラミネートし、48時間室温でエージングし、これによって、薬物含有感圧接着性高分子層(3)と薬物放出制御層(5)のラミネートフィルムを得た。

次に肌色に印刷し、且つアルミを蒸着してなる厚み12 μ mのポリエステルフィルムに、ポリエチレンを厚み30 μ mでラミネートした不透過性の裏打支持体(2)と上記ラミネートフィルムを縦71mm、横71mmの大きさ、シール幅4mmとなるようにヒートシールした。これにイソソルビドジナイトレート2.0部、ヒドロキシプロピルセルロース2部、ジエチレングリコール3.0部、エタノール62部、水31部の組成からなる粘度約50ポイズの薬物含有(保持)溶液を2 ϕ シール内部に注入し、さらにその注入口をヒートシールして、縦71mm、横71mmの大きさに打ち抜き、薬物保持層(4)が裏打支持体(2)と薬物放出制御層(5)との間に積層状に封入して、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから

けてなり、これによって、薬物の生体内への投与量を長期間に亘って良好にすることができたり、薬物(及び吸収助剤)保持層からの薬物の放出性を変化させることができるのである。

なお、(6)は斜體体である。

実施例1

不活性ガス雰囲気下でフラスコ内にアクリル酸-2-エチルヘキシル95部と、アクリル酸5部を仕込み、重合開始剤としてアゾビスイソブチロニトリル0.3部を添加し、酢酸エチル中で温度60℃に維持しつつ重合してアクリル系感圧接着性高分子溶液(固形分34.9%)を得た。

この溶液の固形分80部に対してイソソルビドジナイトレート19.9部、コロネートHL0.1部を加え、酢酸エチルを加えて全固形分22%の溶液を得た。

この溶液を厚さ75 μ mのポリエステル製斜體体上に乾燥後の厚が100 μ mとなるように塗布し、これを温度100℃で3分間乾燥し、これに酢酸ビニル含有量14%のエチレン-酢酸ビニ

後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例2

実施例1において薬物放出制御層(5)を、酢酸ビニル含有量25%、厚み50 μ mのものに代えた以外は、実施例1と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例3

実施例1において薬物放出制御層(5)を、酢酸ビニル含有量33%、厚み50 μ mのものに変えた以外は、実施例1と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例4

実施例1において、薬物含有感圧接着性高分子

層(3)の作製時にコロネートHLを添加せず、又、薬物保持層(4)として、実施例1のものに代えて、ヒドロキシプロピルセルロース2部、ジエチレングリコール3.5部、エタノール63部、水31.5部からなる溶液を用いた以外は、実施例1と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例5

実施例1において、薬物含有感圧接着性高分子層(3)の作製時にコロネートHLを添加しない以外は、実施例1と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例6

実施例1で得たアクリル系感圧接着性高分子溶液を用い、この溶液の固形分70部に対してグリ

ド、ジエチレングリコール3.0部、イソソルビドジナイトレート0.6部、エタノール37.8部、水56.6部に代えた以外は実施例1と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例9

実施例8において、薬物含有溶液の組成をHPC2.0部、ジエチレングリコール3.0部、イソソルビドジナイトレート1.4部、エタノール56.2部、水37.4部に代えた以外は実施例8と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例10

実施例8において、薬物含有溶液の組成をHPC2.0部、ジエチレングリコール3.0部、イソソルビドジナイトレート2.7部、エタノール

セリトリナイトレート29.8部、コロネートHL0.2部を加えて、全固形分22%の溶液を得た。この薬物含有感圧接着性高分子溶液と、グリセリトリナイトレート10部、ヒドロキシプロピルセルロース2部、エタノール59部、水29部からなる薬物含有(保持)溶液を用いて、実施例1と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

実施例6において、薬物含有感圧接着性高分子層の作成時に、コロネートHLを0.1部、グリセリトリナイトレートを29.9部にした以外は、実施例6と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例8

実施例1において、薬物放出制御層を酢酸ビニル含有量14%、厚み30μmのものに代え、さらに薬物含有溶液における組成を、HPC2.0

73.8部、水18.5部に代えた以外は実施例8と同様にして、本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例11

実施例8において、薬物含有溶液の組成を、HPC2.0部、ジエチレングリコール3.0部、イソソルビドジナイトレート4.1部、エタノール90.9部に代えた以外は実施例8と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例12

実施例1において使用した感圧接着性高分子溶液の固形分80部に対して、イソソルビドジナイトレート19.9部、10部のアセチルアセトンに0.1部のアルミニウムトリイソプロピレートと溶解したものに加え、さらに酢酸エチルを加え

て全固形分22%の溶液を得た。これを実施例1と同様に塗工、乾燥後、ポリエチレン製多孔膜(透気度300秒/100cc、厚み50μm)をラミネートし、薬物含有感圧接着性高分子層と薬物放出制御層のラミネートフィルムを得た。このラミネートフィルムと、組成がHPC2、0部、ジエチレングリコール3、0部、イソソルビドジナイトレート0、6部、エタノール37、8部、水56、6部からなる薬物含有溶液を用いて、実施例1と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例13

薬物含有溶液の組成がHPC2、0部、ジエチレングリコール3、0部、イソソルビドジナイトレート1、4部、エタノール56、2部、水37、4部である以外は実施例12と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから

実施例16

実施例1で得た感圧接着性高分子溶液を用い、この溶液の固形分90部に対してケトプロフェン9、9部、コロネートHL0、1部、さらに酢酸エチルを加えて全固形分22%の溶液を得た。この溶液と酢酸ビニル含有量14%、厚み30μmのエチレン-酢酸ビニル共重合体フィルム、及びHPC2、0部、ジエチレングリコール3、0部、ケトプロフェン3、7部、エタノール36、5部、水54、8部からなる薬物含有溶液を用いて実施例1と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

比較例1

実施例1において、薬物含有感圧接着性高分子層の作成時に、コロネートHLを添加せず、又、この高分子層に厚み9μmのポリエステルフィルムを支持体としてラミネートし、縦71mm、横71mmに打ち抜いて、薬物保持層のないテープ状製

後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例14

薬物含有溶液の組成がHPC2、0部、ジエチレングリコール3、0部、イソソルビドジナイトレート2、7部、エタノール73、8部、水18、5部である以外は実施例12と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

実施例15

薬物含有溶液の組成がHPC2、0部、ジエチレングリコール3、0部、イソソルビドジナイトレート4、1部、エタノール90、9部である以外は、実施例12と同様にして本発明の医薬部材(1)を得た。

この医薬部材(1)を作成後20日経過してから後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

剤を得た。

比較例2

実施例6において、薬物含有感圧接着性高分子層の作成時に、コロネートHLを添加せず、又、この高分子層に厚み9μmのポリエステルフィルムを支持体としてラミネートし、縦71mm、横71mmに打ち抜いて薬物保持層のないテープ状製剤を得た。

比較例3

実施例16において薬物含有溶液の組成がHPC2、0部、ジエチレングリコール3、0部、エタノール38、0部、水57、0部である以外は総て実施例16と同様にして本発明類似の医薬部材を得た。

この医薬部材を作成後20日経過した後、後述の試験を行った。

その結果を第1表に示す。

比較例4

実施例16における薬物含有感圧接着性高分子層の作成時にコロネートHLを添加せず、又この

高分子層に厚さ 9 μ m のポリエステルフィルムを
支持体としてラミネートし、縦 73 mm、横 71 mm
に打ち抜いて薬物含有溶液層のないテープ状製剤
を得た。

(以下余白)

第 1 表

	最高血中濃度 (ng/ml)	最高血中濃度 に達する時間 (h)	血中濃度曲線 下面積 (ng·h/ml)	貼付時の接着性	刺激性
実施例 1	220	4	3360	良好	良
実施例 2	239	2	3483	良好	良
実施例 3	261	1	3414	良好	良
実施例 4	172	4	2625	良好	良
実施例 5	200	4	3112	良好	良
実施例 6	53	0.5	608	良好	良
実施例 7	60	0.5	620	良好	良
実施例 8	126	4	2054	良好	良
実施例 9	203	2	2905	良好	良
実施例 10	248	2	3712	良好	良
実施例 11	230	2	3540	良好	良
実施例 12	163	4	2510	良好	良
実施例 13	234	1	3550	良好	良
実施例 14	296	1	4180	良好	良
実施例 15	270	1	4029	良好	良
実施例 16	5114	4	49062	良好	良
比較例 1	58	1	481	良好	良
比較例 2	24	0.5	73	良好	不良*
比較例 3	1526	2	11738	良好	良
比較例 4	2962	2	26346	良好	良

* 剥離有り

ウサギ貼付試験

各実施例及び各比較例の試料を、予め除毛したウサギの背部に貼付し、0、5、1、2、4、6、8、24の各時間経過毎に各々2ml採血し、これをガスクロマトグラフィー装置を用いて血中の薬物濃度を測定した。

更に、貼付時の接着性と試験終了時の剥離状態を目視で評価した。

その結果を第2図～第6図及び第1表に示す。

第2図～第6図に示す結果より、各実施例のものは、比較例に比べて、薬物の経皮投与性が著しく良好であり、しかも及び第1表に示す結果より、各実施例のものは凝集破壊が無く、使用後の糊残りが生じないのである。

(g) 発明の効果

本発明の医薬部材は、不透過性の裏打支持体と薬物放出制御層との間に薬物および薬物吸収助剤を含有する溶液、分散液またはゲルからなる薬物保持層を介装、封入し、上記薬物放出制御層の他面には上記薬物保持層と同一の薬物を含有する常

において、薬物保持層中の薬物が飽和溶解度であるものを用いると、薬物を最大限保持しうるだけでなく、該薬物を有効に薬物含有感圧接着性高分子層に移行させることができるうえに、感圧接着性高分子層中から薬物保持層への薬物の移行を阻止できるので薬物の有効利用が可能となり、極めて経済的であるなどの効果を達成しうるのである。

4. 図面の簡単な説明

第1図は本発明の実施例を示す断面図、第2図～第6図は各実施例及び各比較例の薬物の血中濃度の経時変化を示す特性図である。

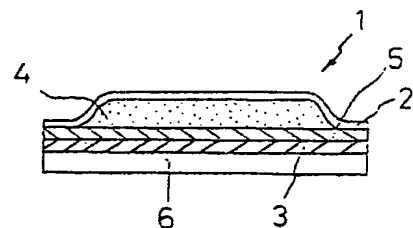
(1)…医薬部材、(2)…裏打支持体、(3)…(薬物含有)感圧接着性高分子層、(4)…薬物保持層、(5)…薬物放出制御層、(6)…剥離体。

温で粘着性の感圧接着性高分子層を設けたものであり、このように構成することにより、皮膚との密着性が良好で感圧接着性高分子層中の薬物の徐放性が良好であり、しかも感圧接着性高分子層の凝集破壊が防止されたり、薬物保持層からの上記高分子層中への薬物の移行とこの高分子層からの生体内への薬物の放出のバランスを保つことができるので薬物を長期間に亘って効率良く経皮投与しうる効果を有するのである。

従って、本発明の医薬部材は、従来のテープ型剤に比べて、薬物の経皮投与性が著しく高い効果を有するのである。

又、本発明の医薬部材においては、薬物(及び吸収助剤)保持層と感圧接着性高分子層の間に薬物放出制御層が設けられており、この薬物放出制御層の特性及び吸収助剤の種類や組成を疾患の状況に応じて変化させ、つまり薬物(及び吸収助剤)保持層からの薬物の放出性を寛化させて薬物の経皮吸収パターンを変化させ安全で且つ有効な治療効果を達成しうるのである。本発明の医薬部材

第1図

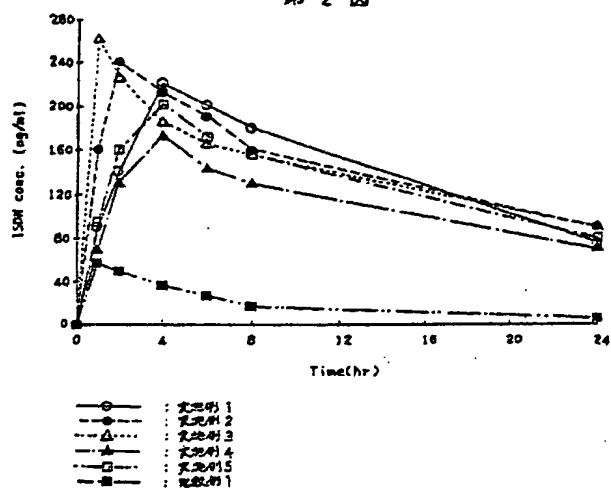


- 1…医薬部材
- 2…裏打支持体
- 3…感圧接着性高分子層
- 4…薬物保持層
- 5…薬物放出制御層
- 6…剥離体

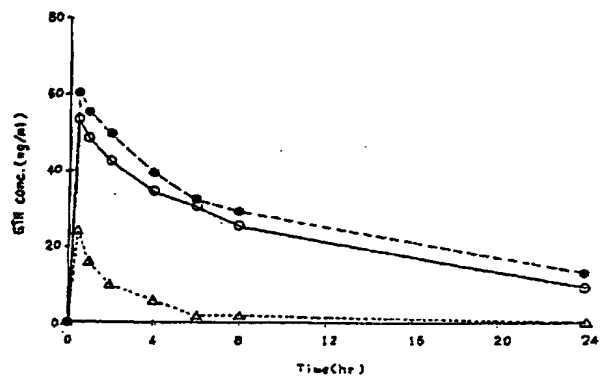
特許出願人 日東電工株式会社
代理人 井理士 澤 嘉代治



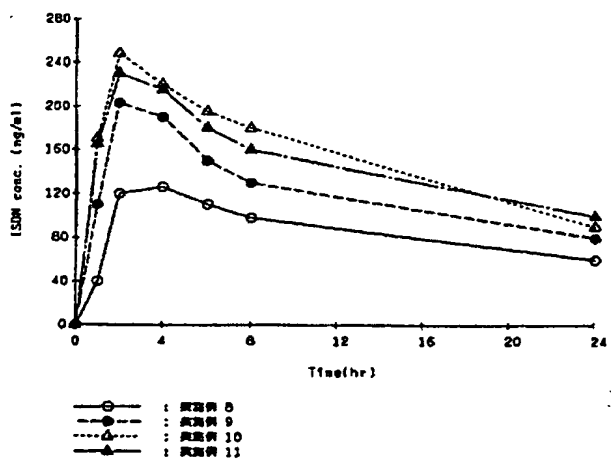
第 2 図



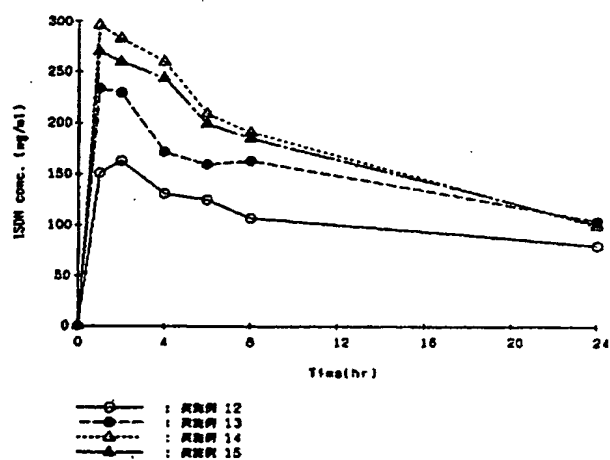
第 3 図



第 4 図



第 5 図



第 6 図

